Der Gastroenterologe

Schwerpunkt

Gastroenterologe
https://doi.org/10.1007/s11377-020-00484-1

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion
S. Ciesek, Frankfurt am Main
J. F. Riemann, Ludwigshafen

H. Rohn[1] · T. Feldkamp[2] · O. Witzke[1]

[1] Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie (WZI) Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

[2] Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

COVID-19 und die Niere

Das Spektrum der Nierenbeteiligung bei einer COVID-19(„coronavirus disease 2019“)-Erkrankung reicht von subklinischen Urinauffälligkeiten bis zum schweren dialysepflichtigen Nierenversagen.

Prognostisch bedeutsam: frühe Nierenbeteiligung bei SARS-CoV-2

Mehrere Studien konnten zeigen, dass viele der zuvor nierengesunden Patienten bereits zu Beginn einer COVID-19-Erkrankung eine Nierenbeteiligung mit Nachweis einer Albuminurie (und/oder Hämaturie) aufweisen [1, 2]. Diese frühen Zeichen einer Nierenbeteiligung sind für den weiteren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung prognostisch bedeutsam [3]: So verschlechtert eine Nierenbeteiligung bei COVID-19 das Patienten-Outcome dramatisch und erhöht die Mortalität bis um das 10-Fache [4, 5].

Akute Nierenschädigung – eine Folge der SARS-CoV-2-Infektion?

Das Auftreten einer akuten Nierenschädigung ist ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei COVID-19-Patienten [2, 6]. Sie ist alles andere als selten: In großen Beobachtungsstudien entwickelten 5–50 % der hospitalisierten Patienten mit COVID-19 eine akute Nierenschädigung unterschiedlichen Schweregrads [7, 8]. In großen Kohortenstudien aus den USA lag der Anteil der Patienten mit akutem dialysepflichtigen Nierenversagen sogar bei 5–20 % [5]. Unter den intensivpflichtigen Patienten entwickelten sogar fast zwei Drittel ein akutes Nierenversagen, von denen 25–45 % eine Dialysetherapie benötigten [6]. Diese Daten wurden durch Registerstudien aus anderen Ländern bestätigt. Eine Auswertung der Daten von über 10.000 AOK(Allgemeine Ortskrankenkasse)-versicherten Patienten aus über 900 deutschen Krankenhäusern, zeigte, dass allein 27 % der beatmungspflichtigen COVID-19-Patienten während des Krankenhausaufenthalts ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen entwickelten [9].

Ob diese hohe Inzidenz an akutem Nierenversagen bei COVID-19 die Schwere der systemischen Erkrankung wiederspiegelt oder ob ein akutes Nierenversagen auch eine separate (von der Erkrankungsschwere) unabhängige Organmanifestation der SARS(„severe acute respiratory syndrome“)-CoV(„coronavirus“)-2-Infektion darstellen kann, ist Gegenstand aktueller intensiver Forschung.

Mögliche pathophysiologische Mechanismen

Mehrere Faktoren könnten bei COVID-19 in die Entwicklung einer Nierenbeteiligung involviert sein [10].

Der mit Abstand häufigste histopathologische Befund in den Nieren bei COVID-19-Erkrankten ist eine akute Tubulusnekrose im Bereich des proximalen Tubulus. Dieser Befund ist gut vereinbar mit der Hypothese, dass die Ursache des akuten Nierenversagens bei SARS-CoV-2 in der generellen Erkrankungsschwere mit ihren hämodynamischen Veränderungen und der Zytokinfreisetzung zu finden ist. In einigen Fällen wurden, hierzu passend, auch Zeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie gefunden. Zusätzliche weitere mögliche Faktoren, welche die Nierenschädigung triggern können, sind die Toxizität von Arzneimitteln und die häufig im Rahmen der Erkrankung beobachtete Rhabdomyolyse.

» Derzeit wird diskutiert, inwieweit eine direkte Virusaffektion der Niere zur Pathogenese beiträgt

Eine derzeit stark diskutierte Frage ist, inwieweit eine direkte Virusaffektion der Niere zur Pathogenese beiträgt. So konnten in einzelnen Obduktionsstudien SARS-CoV-2-Antigene in menschlichen Nieren nachweisen werden [11–14].

Der hohe Nierentropismus von SARS-CoV-2 kann z. T. durch die Affinität des Virus für membrangebundenes ACE2 („angiotensin-converting enzyme 2“) erklärt werden [15]. SARS-CoV-2 nutzt ACE2 als „Türöffner“, um Zugang zu seinen Zielzellen zu erhalten [16, 17]. ACE2 wird v. a. von den Alveolarzellen in der Lunge exprimiert, aber auch in anderen Organen, darunter Nieren, Herz, Darm und Mund-Rachen-Raum (was den Eintritt des Virus in den Wirt erleichtert; [18]).

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Fassung des Beitrags: Rohn et al. (2020) Der Nephrologe 15:210–215; https://doi.org/10.1007/s11560-020-00444-4.

Published online: 06 November 2020

Tab. 1 Die aktuellen ERA(European Renal Association)/EDTA(European Dialysis and Transplant Association)-Empfehlungen bezüglich der Umstellung der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer COVID-19(„coronavirus disease 2019")-Erkrankung

Asymptomatische, stabile Patienten ohne Anzeichen für eine SARS-CoV-2-Infektion	
Empfehlung	Keine Veränderung der bestehenden immunsuppressiven Therapie
Patienten mit leichter COVID-19-Erkrankung ohne klinischen oder radiologischen Anhalt für eine COVID-19-Pneumonie	
Empfehlung	Falls der Patient eine Dreifachtherapie erhält: STOP MMF/AZA/mTOR, weiter mit einer CNI-Steroid-Erhaltungstherapie
	Falls der Patient eine duale Therapie erhält: Fortsetzung der dualen Therapie Falls die duale Therapie steroidfrei ist: bei CNI + MMF/mTOR erwägen, MMF/mTOR durch niedrig dosierte Steroide zu ersetzen Bei MMF + mTOR den Ersatz von MMF oder mTOR durch niedrig dosierte Steroide erwägen
	Eine Reduktion der CNI-Dosis (auf die untere Grenze des therapeutischen Bereichs entsprechend dem immunologischen Risiko) ist zu erwägen, wenn in den ersten 3 bis 5 Tagen keine deutliche Besserung eintritt
Patienten mit Anzeichen einer leichten COVID-19-Pneumonie (Sauerstoffsättigung 94–95 % unter Raumluft, AF 25–29/min oder verdächtige Befunde im Röntgen oder CT-Thorax)	
Empfehlung	Hochrisikopatienten aufgrund des Alters über 70 Jahre oder aufgrund von Komorbiditäten oder Risikofaktoren (Diabetes, Herz- oder Lungenerkrankung, starkes Rauchen, BMI >30 kg/m^2, eGFR <30 ml/min/1,73 m^2, Lymphozytendepletionstherapie innerhalb der letzten 3 bis 6 Monate): STOP MMF/AZA/mTOR, STOP CNI, Erhöhung (oder Beginn) einer Steroidtherapie mit 15–25 mg/Tag
	Keine Hochrisikopatienten (wie oben definiert): STOP MMF/AZA/mTOR, Fortführung einer dualen CNI-Steroid-Therapie; CNI-Zielspiegel reduzieren: CsA 50 ± 15 ng/ml, TAC: 3 ± 1 ng/ml; Steroidtherapie in der Erhaltungsdosis fortführen
	Bei Patienten die mit einer antiretroviralen Therapie beginnen, müssen die CNI abgesetzt und das im letzten Abschnitt beschriebene Monitoring durchgeführt werden
Patienten mit einer schweren COVID-19-Pneumonie (Sauerstoffsättigung <94 % unter Raumluft, AF >30/min, instabiler oder sich verschlechternder Verlauf oder Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung oder einer Überwachung auf einer Intensivstation mit oder ohne invasive Beatmung):	
Empfehlung	Alle Immunsuppressiva absetzen, Steroiddosis auf 15–25 mg/Tag erhöhen/beginnen; bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Abstoßung sollte die Fortsetzung einer niedrigdosierten CNI-Therapie erwogen werden
Medikamenteninteraktion zwischen Chloroquin, antiviralen Medikamenten und der Immunsuppression	
Empfehlung	www.covid-19-druginteractions.org
	Patienten, die eine antiretrovirale Medikation beginnen, die Ritonavir oder Cobicistat enthält, müssen mTOR-Inhibitoren und CNI absetzen

SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", *MMF* Mycophenolat-Mofetil, *AZA* Azathioprin, *mTOR* „mechanistic target of rapamycin", CNI Calcineurininhibitor, AF Atemfrequenz, CT Computertomographie, BMI Body-Mass-Index, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationrate, CsA Ciclosporin A, TAC Tacrolimus

ACE-Hemmer und SARS-CoV-2

Aus den bisherigen epidemiologischen Daten geht hervor, dass über zwei Drittel der Patienten, die an COVID-19 starben, an Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen litten [19]. Die meisten dieser Patienten erhielten eine leitliniengerechte blutdrucksenkende Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern (ARB). Diese beiden Medikamentengruppen sind in der Lage, die ACE2-Expression in der Niere und im Herzen um das 2- bis 5-Fache zu erhöhen [20, 21]. Konsequenterweise kam schnell die Diskussion auf, ob der Einsatz dieser Medikamente Patienten anfälliger für eine SARS-CoV-2-Infektion macht und für schwerer verlaufende COVID-19-Erkrankungen prädisponiert [22].

Nach derzeitigem Wissensstand gibt es keine Belege für einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von ACE-Hemmern bzw. ARB und einem schweren COVID-19-Krankheitsverlauf [23, 24]. Einige große Studien und eine systematische Übersicht weisen auf keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser Wirkstoffe und dem Schweregrad von COVID-19 hin [25–29], während andere Arbeiten sogar darauf hindeuten, dass ACE-Hemmer den Schweregrad der Erkrankung mildern könnten [30–32]. Dies wird auch von tierexperimentellen Studien gestützt, die in Summe zeigen, dass eine erhöhte ACE2-Expression während einer Coronavirusinfektion protektiv wirkt.

In den offiziellen Stellungnahmen der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) wird daher empfohlen, die Blutdruckmedikamente bei Patienten mit einem Risiko für COVID-19 oder bei Patienten, bei denen bereits COVID-19 diagnostiziert wurde, nach Möglichkeit nicht zu verändern.

Chronische Nierenkrankheit und SARS-CoV-2

Obwohl die verfügbaren epidemiologischen Daten bestätigt haben, dass das akute Nierenversagen einer der Hauptrisikofaktoren für die Prognose einer COVID-19-Erkrankung ist, sind die möglichen Auswirkungen von COVID-19 auf Patienten, die von anderen Nierenerkrankungen betroffen sind, in dieser Phase der Pandemie noch unklar. V. a. Patienten mit terminaler Nierenerkrankung sind aufgrund des oft höheren

Alters und der hohen Häufigkeit von Komorbiditäten wie Diabetes und Bluthochdruck anfällig für eine schwer verlaufende COVID-19-Erkrankung [33].

Angesichts von COVID-19 werden v. a. Dialysezentren vor besondere Herausforderungen gestellt. Als Hilfestellung haben die nationalen und internationalen Fachgesellschaften vorläufige Richtlinien herausgegeben [34].

Was wir bisher über den Verlauf von COVID-19 bei Patienten an der Hämodialyse wissen, geht auf Beobachtungen zurück, die den Verlauf des Krankheitsausbruchs in einem einzigen Hämodialysezentrum im Renmin-Krankenhaus der Universität Wuhan untersuchten. In diesem Zentrum gab es insgesamt 37 Fälle von COVID-19 bei 230 Hämodialysepatienten und 4 Fälle bei 33 Mitarbeitern. Bei den meisten Patienten waren die COVID-19-Symptome mild, und es wurden keine Patienten auf die Intensivstationen eingewiesen. Während der Epidemie starben 7 Hämodialysepatienten, darunter 6 mit COVID-19-Erkrankung. Die Todesursachen standen offenbar nicht im Zusammenhang mit einer Lungenentzündung. Die Analyse von peripheren Blutproben der an COVID-19 erkrankten Hämodialysepatienten zeigte eine bemerkenswerte Verringerung der Anzahl von T-Zellen, T-Helfer-Zellen, Killer-T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sowie niedrigere Serumspiegel von proinflammatorischen Zytokinen im Vergleich zu Nichthämodialysepatienten mit COVID-19. Zusammenfassend berichtete diese Studie, dass Hämodialysepatienten mit COVID-19 wahrscheinlich eine leichte Erkrankung erleiden, die sich nicht zu einer ausgewachsenen Lungenentzündung entwickelt, was wahrscheinlich auf die reduzierte Funktion des Immunsystems und die geringere Zytokinfreisetzung zurückzuführen ist. Dieser Bericht stellt jedoch auch dar, dass Hämodialysepatienten *per se* einem hohen Risiko ausgesetzt sind, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren, und dass zusätzliche Präventionsmaßnahmen für das Management der Epidemie in Hämodialysezentren unerlässlich sind.

COVID-19 und immunkompromittierte Patienten

Im Hinblick auf COVID-19 und Patienten unter immunsuppressiver Therapie bei nephrologischen Erkrankungen gibt es wenige Daten. Analog zu anderen Infektionskrankheiten ist aber davon auszugehen, dass sowohl nierentransplantierte Patienten als auch Patienten unter immunsuppressiver Medikation aufgrund von Autoimmunerkrankungen ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Als behandelnder Arzt wird man zwangsläufig vor die Frage gestellt, ob eine immunsuppressive Therapie initiiert bzw. fortgesetzt werden kann oder, falls möglich, besser verschoben wird. Dabei ist immer das Risiko einer verstärkten Immunsuppression oder Hyperinflammation gegenüber der Prognoseverschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung abzuwägen. Wirkliche Evidenz gibt es bisher noch nicht. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf Experteneinschätzungen der Fachgesellschaften und der hoffentlich raschen Verarbeitung von Evidenzen aus Registerstudien wie beispielsweise den europäischen Registern ERACODE (The ERA-EDTA COVID-19 Database For Patients on Dialysis Or Living With A Kidney Transplant) und LEOSS (Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients). In letzterem waren Ende Mai 51 transplantierte SARS-CoV-2-infizierte Patienten registriert, 27 davon waren nieren- und 4 Patienten nieren- und pankreastransplantiert. 85 % der transplantierten Patienten aus dem LEOSS-Register waren länger als 1 Jahr transplantiert. Jeder vierte Patient hatte einen kritischen Verlauf, und jeder zehnte verstarb. Diese Fallmortalität liegt damit deutlich höher als die COVID-19-Mortalität in der Normalbevölkerung.

» Transplantierte Personen sind als Hochrisikogruppe besonders zu schützen

Es ist mit Nachdruck zu betonen, dass transplantierte Personen keinen vermeidbaren Infektionsrisiken auszusetzen und als Hochrisikogruppe besonders zu schützen sind.

Aus In-vitro-Studien zu MERS („Middle East respiratory syndrome")-CoV und SARS-CoV ist bekannt, dass sowohl Cyclosporin als auch Mycophenolat-Mofetil (MMF) die virale Replikation hemmen [35]. Zwar gibt es keinen aktuellen Bericht über die Wirkung dieser Immunsuppressiva auf SARS-

Gastroenterologe
https://doi.org/10.1007/s11377-020-00484-1
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

H. Rohn · T. Feldkamp · O. Witzke

COVID-19 und die Niere

Zusammenfassung

Die SARS(„severe acute respiratory syndrome")-CoV(„coronavirus")-2-Pandemie hat sich zu einer der größten globalen Herausforderungen unserer Zeit entwickelt. Recht schnell wurde klar, dass im Rahmen einer COVID-19(„coronavirus disease 2019")-Erkrankung neben der Lunge auch andere Organe in unterschiedlichem Maße betroffen sind. Besonders häufig sind dies auch die Nieren. So weisen viele zuvor nierengesunde Patienten bereits zu Beginn einer COVID-19-Erkrankung Urinauffälligkeiten auf, und bei schweren Verläufen entwickelt sich oft eine akute Nierenschädigung.

Schlüsselwörter

Coronavirus · SARS-CoV-2 · Pandemien · Akutes Nierenversagen · Chronische Nierenerkrankung

COVID-19 and the kidneys

Abstract

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has become one of the greatest global challenges of our time. It quickly became clear that coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects not only the lungs but also other organs to varying degrees. The kidneys are particularly frequently affected. Many patients without underlying kidney diseases already show urinary abnormalities at the onset of COVID-19 and often run the risk of developing acute kidney injury.

Keywords

Coronavirus · SARS-CoV-2 · Pandemics · Acute kidney injury · Chronic renal insufficiency

CoV-2, ERA (European Renal Association) und EDTA (European Dialysis and Transplant Association) empfehlen aber dennoch, bei ambulanten, klinisch stabilen Patienten ohne Infektionszeichen die bestehende immunsuppressive Therapie nicht zu verändern. **Tab. 1** fasst die aktuellen ERA-EDTA-Empfehlungen bezüglich der Umstellung der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer COVID-19-Erkrankung zusammen.

Potenzielle Nierenspender und SARS-CoV-2

Wie oben bereits beschrieben, haben Obduktionsstudien gezeigt, dass SARS-CoV-2 in unterschiedlichen Organen nachweisbar ist. Eine infizierte Niere könnte daher als virales Reservoir fungieren. Zwar ist das Risiko einer Übertragung von COVID-19 durch Organspende gering, dennoch sollten potenzielle Nierenspender auf SARS-CoV-2 untersucht werden. Darüber hinaus sollten Lebendspender, die Symptome zeigen oder in Hochrisikogebiete gereist sind, im Allgemeinen gebeten werden, die Spende um 14 bis 28 Tage aufzuschieben.

Medikamentöse Therapie der SARS-CoV-2-Infektion

Für die medikamentöse Therapie schwerer Verlaufsformen von COVID-19 (hospitalisierte Patienten) gibt es 2 Ansätze: antiviral und immunmodulatorisch.

Eine klinische Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei schwerer COVID-19-Erkrankung (hospitalisierte Patienten) ist bisher für Remdesivir und Dexamethason nachgewiesen. Remdesivir hat dabei als einzige Substanz in der Europäischen Union eine Zulassung erhalten. Im Hinblick auf nierenkranke Patienten ist jedoch zu beachten, dass Remdesivir nur bei einer glomerulären Fitrationsrate (GFR) von mehr als 30 ml/min/1,73 m^2 zugelassen ist.

Mit einer Reihe von weiteren Kandidatensubstanzen laufen klinische Studien. Die fortlaufend aktualisierte Tabelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hilft klinisch tätigen Ärzten, den Überblick über die Vielzahl medikamentöser Therapieansätze zu behalten. Die Universität Liverpool hat eine Aufstellung wahrscheinlicher pharmakokinetischer Interaktionen von experimentellen COVID-19-Therapien veröffentlicht.

Fazit für die Praxis

- **Die Nieren sind bei COVID-19 („coronavirus disease 2019“) häufig beteiligt, und das akute Nierenversagen ist ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität.**
- **Daher kommt der interdisziplinären Betreuung und der nephrologischen Nachsorge genesener COVID-19-Patienten eine entscheidende Bedeutung für das langfristige Patienten-Outcome zu.**

Korrespondenzadresse

Dr. H. Rohn
Klinik für Infektiologie,
Westdeutsches Zentrum
für Infektiologie (WZI)
Universitätsmedizin Essen,
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen,
Deutschland
Hana.Rohn@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O. Witzke erhielt Forschungsstipendien für klinische Studien, Referentenhonorare und Reisekosten von Amgen, Alexion, Astellas, Basilea, Biotest, Bristol-Myers Squibb, Correvio, Chiesi, Gilead, Hexal, Janssen, Dr. F. Köhler Chemie, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Sanofi, TEVA and UCB. H. Rohn und T. Feldkamp geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien

Literatur

1. Cheng Y, Luo R, Wang K et al (2020) Kidney disease is associated with in hospital death of patients with COVID 19. Kindey Int 97(5):829–838. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005
2. Li Z, Wu M, Yao J et al (2020) Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. https://doi.org/10.1101/2020.02.08.2001212
3. Gross O, Moerer O, Weber M, Huber TB, Scheithauer S (2020) COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? Lancet 395(10236):e87–e88
4. Pei G, Zhang Z, Peng J et al (2020) Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol 31(6):1157–1165
5. Cheng Y, Luo R, Wang K et al (2020) Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int 97(5):829–838
6. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al (2020) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int 98(1):209–218. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006
7. Chan L, Chaudhary K, Saha A et al (2020) Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. medRxiv
8. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al (2020) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int 98(1):209–218
9. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C et al (2020) Case characteristics, resource use, and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med 8(9):853–862
10. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA et al (2020) Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. J Am Soc Nephrol 31(7):1380–1383
11. Chen T, Wu D, Chen H et al (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 368:m1091
12. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA (2020) Is the kidney a target of SARS-CoV-2? Am J Physiol Renal Physiol 318(6):F1454–F1462
13. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT et al (2020) Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med. https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400
14. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S et al (2020) SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet 396(10251):597–598
15. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F (2020) Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. J Virol. https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al (2020) SARS-coV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 181(2):271–280.e8
17. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q (2020) Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science 367(6485):1444–1448
18. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D (2006) Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. J Am Soc Nephrol 17(11):3067–3075
19. Remuzzi A, Remuzzi G (2020) COVID-19 and Italy: what next? Lancet 395(10231):1225–1228
20. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM (2004) Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. Hypertension 43(5):970–976
21. Wysocki J, Lores E, Ye M, Soler MJ, Batlle D (2020) Kidney and lung ACE2 expression after an ACE inhibitor or an ang II receptor blocker: implications for COVID-19. J Am Soc Nephrol 31(9):1941–1943

22. Fang L, Karakiulakis G, Roth M (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 8(4):e21
23. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D (2020) Renin-Angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon Renin-Angiotensin system blockers. Hypertension 75(6):1382–1385
24. Sparks MA, South A, Welling P et al (2020) Sound science before quick judgement regarding RAS blockade in COVID-19. Clin J Am Soc Nephrol 15(5):714–716
25. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al (2020) Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975
26. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G (2020) Renin-Angiotensin-Aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923
27. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A (2020) Association of Renin-Angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624
28. de Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V et al (2020) Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet 395(10238):1705–1714
29. Mackey K, King VJ, Gurley S et al (2020) Risks and impact of Angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin-receptor blockers on SARS-coV-2 infection in adults. Ann Intern Med. https://doi.org/10.7326/M20-1515
30. Kuba K, Imai Y, Rao S et al (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 11(8):875–879
31. Zhang P, Zhu L, Cai J et al (2020) Association of inpatient use of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res 126(12):1671–1681
32. Yang G, Tan Z, Zhou L et al (2020) Effects of Angiotensin II receptor blockers and ACE (Angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. Hypertension 76(1):51–58
33. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648
34. Kliger AS, Silberzweig J (2020) Mitigating risk of COVID-19 in dialysis facilities. Clin J Am Soc Nephrol 15(5):707–709
35. Li HS, Kuok DIT, Cheung MC et al (2018) Effect of interferon alpha and cyclosporine treatment separately and in combination on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) replication in a human in-vitro and ex-vivo culture model. Antiviral Res 155:89–96